

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-17349

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 49/587
45/64

識別記号

庁内整理番号
7824-4H

⑭ 公開 昭和55年(1980)2月6日

発明の数 1
審査請求 有

(全 4 頁)

⑮ ジテルペン系誘導体の製造法

上福岡市上ノ原 2-7-3

⑯ 発明者 大石武

新座市野火止 5-17-14

⑰ 特 願 昭53-90210

⑱ 出 願 昭53(1978)7月24日

特許法第30条第1項適用 昭和53年3月10日

発行日本薬学会第98年会講演要旨集に発表

⑲ 出 願 人 理化学研究所

和光市広沢 2 番 1 号

⑳ 発 明 者 秋田弘幸

㉑ 代 理 人 弁理士 中村稔

外 4 名

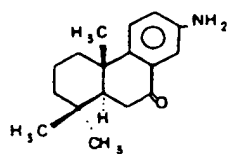
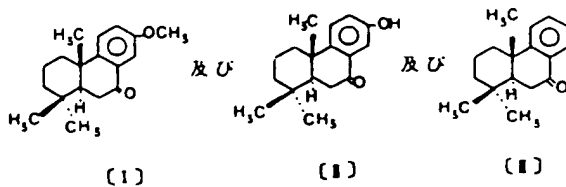
明細書の序言(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 ジテルペン系誘導体の製造法

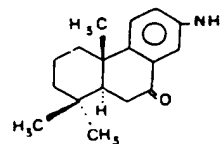
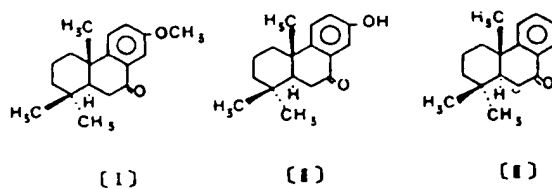
2. 特許請求の範囲

式:

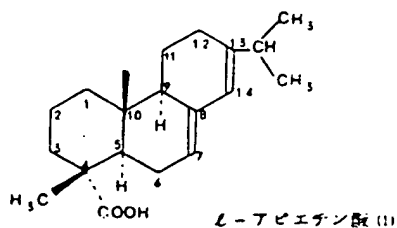
で表わされる化合物を出発物質となし、これをメ
タノール中でジアゾ化して式:で表わされる化合物の混合物を得、これらを分離
することを特徴とするジテルペン系誘導体の製造
法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、式:

で表わされる化合物を出発物質となし、これをメ
タノール中でジアゾ化して式:で表わされる化合物の混合物を得、これらを分離
することを特徴とするジテルペン系誘導体の製造
法に関するものである。

前述の如く、本発明の出発物質がシテルペン誘導体、特に α -アビエチン酸(II)より容易に導かれ、且つ得られる目的物は次のとりの有用性を具備するものである。



α -アビエチン酸(II)は、松柏類樹脂の主成分として容易且つ廉価に入手することができ、すでにその立体構造も含めて構造式が確定されており、その全合成も達成されている。[W.H.Schuller, R.V.Lawrence, J. Am. Chem. Soc., 83, 2653 (1961); E.Wenkert et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 2038 (1964) 参照。]

又、 α -アビエチン酸(II)は、他の生理活性を有する天然化合物に化学変換することに興味を持た

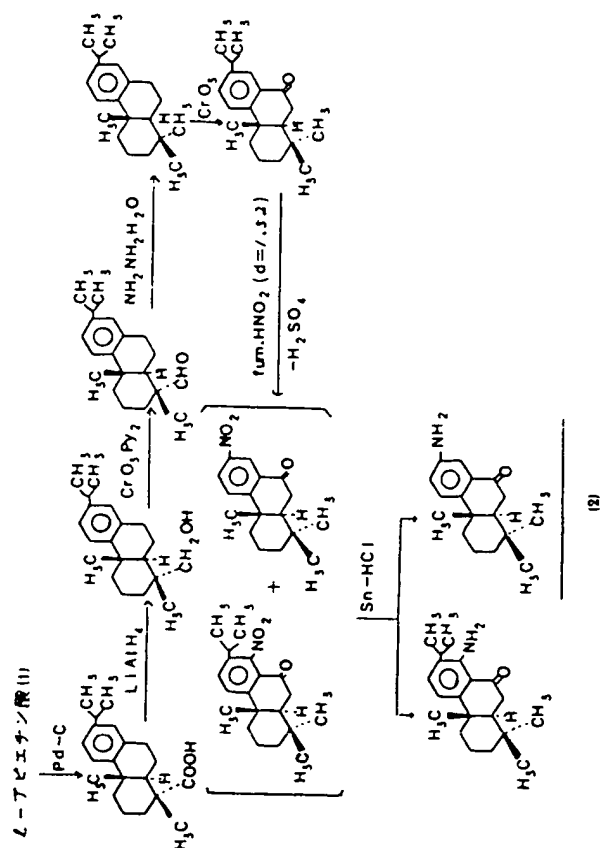
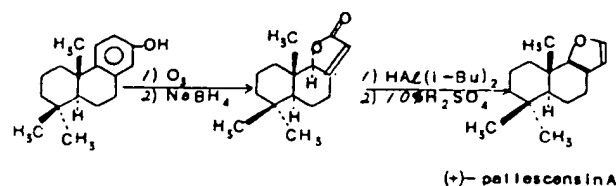
まず、本発明の出発物質の7-オキソ-13-アミノ体(III)は、例えば次の工程によつて得られる。

特開 昭55-17349(2)

れ、本発明者らによつても種々興味あるセスキテルペン化合物がすでに合成されている。[秋田弘幸、森和彦、(故)田原昭、日本薬学会第96年会要旨集、I、197(1976名古屋)；H.Akita, K.Mori and A.Tahara (the late), Chem. Pharm. Bull., 25, 974 (1977)；秋田弘幸、大石武、(故)田原昭、日本薬学会第97年会要旨集、I、197(1977)参照。]

本発明の目的化合物は、種々のセスキテルペン誘導体を合成する際の間体として有用であるが、とりわけ *Disidia pallescens* と呼ばれる海綿 (marine sponge) から単離される (+)-pallescensin A に容易に導くことができる。[G.Cimino et al., Tetrahedron Letters, 1975, 1425 参照]

その一例を示せば次の如くである。

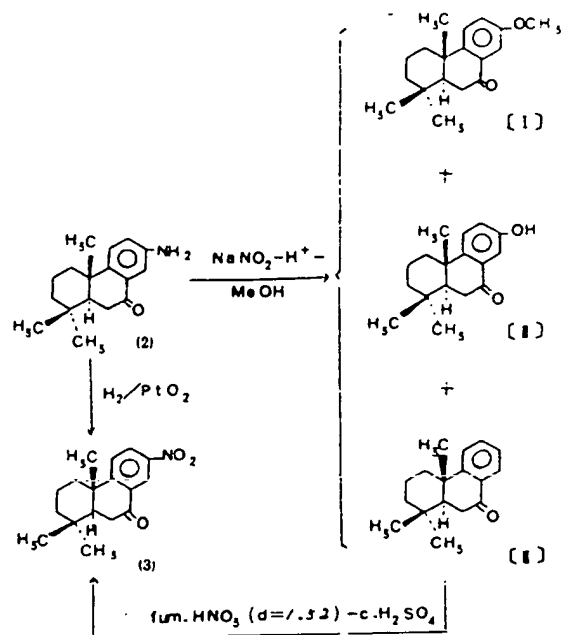


かくして得られた7-オキソノゾ-アミノ体(2)を、次の工程により本発明の目的化合物を得る。

出発物質の7-オキソノゾ-アミノ体(2)をメタノール中でジアゾ化を行なう。

すなわち、氷冷攪拌下、化合物(2)を多量のメタノール中に溶解し、硫酸等を加えて酸性条件にした後、亜硝酸ソーダを加え室温に戻して攪拌する。次いで尿素を少量加えて更に攪拌後、メタノールを1/2位まで留去する。残渣に水を加えてベンゼン、エーテル、クロロホルム等から抽出する。油層を洗浄、脱水乾燥後ろ液を留去すると油状物を得る。この油状物をシリカゲルカラムクロマトにより分離精製するとそれぞれ目的物の7-オキソノゾ-メトキシ体[1]、7-オキソノゾ-ヒドロキシ体[2]及び7-オキソノゾ-ニトロ体[3]を得ることができる。又得られた上記7-オキソノゾ-ニトロ体[3]は発煙硝酸-過硫酸でニトロ化して7-オキソノゾ-ニトロ体(3)となし、次いでこれをPtO₂等を用い還元して出発物質の7-オキソノゾ-アミノ体(2)を得ることができる。

以上の工程により目的化合物を得るが、これを図に示せば次の如くである。



以下に本発明を実施例によつて説明する。

実施例

氷冷(0~5℃)攪拌下、化合物(2) 7.7615gをメタノール800mlに溶かし、硫酸40mlを加えて内温度が5℃以下になつてからNaNO₂ 5.203g(2.5モル当量)を加え室温に戻して2時間攪拌する。その後尿素5gを加えて更に30分間攪拌後、水浴上で1/2位までメタノールを留去する。残渣に水を加え、ベンゼンから抽出する。ベンゼン層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで脱水乾燥後ろ液を留去すると油状物7.04gを得る。このジアゾ化反応を10回くり返し、化合物(2) 75.346gから油状物66.95gを得る。これをシリカゲル600gを用いてカラムクロマトに付し、石油エーテル：エーテル=1/9：1の溶出部から単一の油状物(1) 15.3g(収率：22%)と単一の油状物(2) 22.6955g(収率：28%)を得る。又石油エーテル：エーテル=3：1~2：1の溶出部より結晶(1) 10.5075g(収率：14%)を得る。(1)はn-ヘキサン-酢酸エーテルより再結晶して黄白色

プリズム晶を得る。

(1)の物理的性質

m.p. : 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン体として216.5~217℃

元素分析：2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン体として

計算値 C:63.70, H:6.24, N:12.38

実測値 C:63.51, H:6.17, N:12.47

I.R. : ν_{max} CCl_4 / 683 cm⁻¹ (7-オキソ)

N.M.R. (CDCl₃) : δ 0.92, 0.99 } それぞれ 3H (4-gemCH₃)
6.0 MHz
1.20 s 3H (10-CH₃)
3.81 s 3H (13-OCH₃)
7.02 dd 1H J=2.4, 8.4 Hz (12-H)
7.28 d 1H J=8.4 Hz (11-H)
7.47 d 1H J=2.4 Hz (14-H)

(2)の物理的性質

m.p. : 199.5~200℃

元素分析：C₁₇H₂₂O₂ として

計算値 C:79.03 H:8.58

実測値 C:79.13 H:8.55

特開 昭55-17349(4)

手 続 補 正 書 (方式)

昭和 53 年 5 月 29 日

特許庁長官殿

I.R. : $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3600 cm^{-1} (14-OH), 1675 cm^{-1} (7-オキソ)
 N.M.R. (CDCl_3): δ 0.93 } それぞれ 3H (4-gemCH₃)
 60MHz 1.00 }
 1.21 s 3H (10-CH₃)
 7.09 dd 1H J=2.4,
 9.0Hz (12-H)
 7.29 d 1H J=9.0Hz
 (11-H)
 7.55 br.s. 1H (13-OH)
 7.65 d 1H J=2.4Hz
 (14-H)

〔(I)の物理的性質〕

元素分析: GC-MS K による

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O} = 242$ として

実測値 $M^+ = 242$

I.R. : $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1681 cm^{-1} (7-オキソ)

N.M.R. (CDCl_3): δ 0.93 } それぞれ 3H (4-gemCH₃)
 1.02 }
 1.25 s 3H (10-CH₃)
 7.20~7.70 m 3H (11-H, 12-H,
 13-H)
 8.00 d J=8Hz, 1H (14-H)

特許出願人 理化学研究所

1. 事件の表示 昭和53年特許第90210号

2. 発明の名称 ジアルペン系誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

名 称 (679)理 化 学 研 究 所

4. 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 (電話 代 211-8741 番)

氏 名 (5995)弁理士 中 村



5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正の対象 ~~明細書~~ 明細書

7. 補正の内容 別紙の通り

明細書の浄書 (内容に変更なし。)



Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349

Laid-Open Publication Date: February 6, 1980

Application No. 53-90210

Filing Date: July 24, 1978

Inventors: H. Akita et al.

Applicant: Rikagaku Kenkyusho

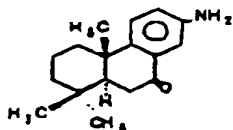
ENGROSSMENT OF SPECIFICATION (NO SUBSTANTIAL CHANGE)

1. Title of the Invention

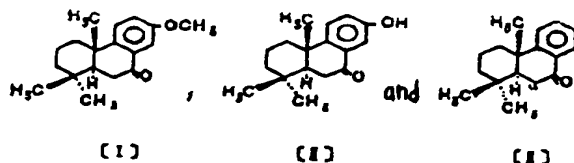
METHOD FOR PRODUCING DITERPENE DERIVATIVE

2. Claim

A method for producing a diterpene derivative, wherein a compound represented by a formula:



is used as a starting material and diazotized in methanol to obtain mixtures of compounds represented by formulas:



and the mixtures are separated.

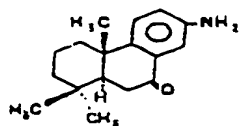
3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a method for producing a diterpene derivative, wherein a compound represented by a formula:

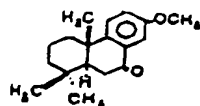
SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

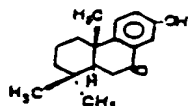
Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349



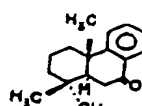
is used as a starting material and diazotized in methanol to obtain a mixture of compounds represented by formulas:



(1)



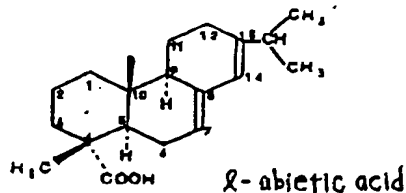
(2)



(3)

and the mixture is separated.

As will be described later, the starting material according to the present invention can be easily derived from diterpene derivative, especially l-abietic acid (1), and the obtained target compounds have usefulness as described below.



l-abietic acid

l-abietic acid (1) can be readily obtained at low cost as a main component of coniferae resin. Also, its structural formulas, including conformation, have been established and total synthesis has been achieved. [See W.H. Schuller, R.v.Lawrence, J. Am. Chem. Soc., 83, 2653 (1961); E. Wenkert et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 2038 (1964).]

l-abietic acid (1) has been drawing attention due to its chemical transformation into analogues having different bioactivities. The present inventors have already synthe-

SHUSAKU YAMAMOTO

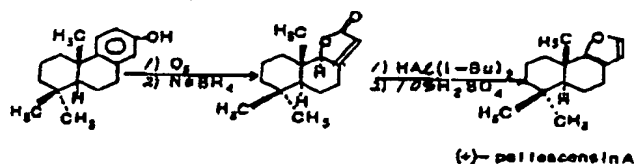
Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349

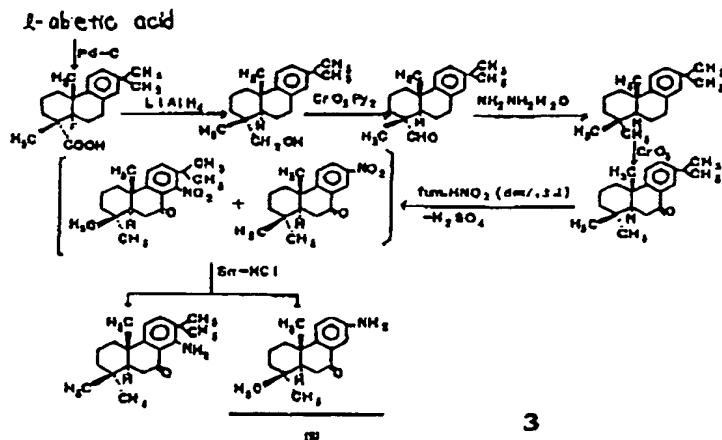
sized various interesting sesquiterpene compounds. [See Hiroyuki Akita, Takeshi Ohishi, and Akira Tahara (the late), Proceedings of Annual Conference in 1976 of Pharmaceutical Society of Japan, II, 197 (1976, Nagoya); H. Akita, K. Mori, and A. Tahara (the late), Chem. Pharm. Bull., 25, 974 (1977); and Hiroyuki Akita, Kazuhiko Mori, and Akira Tahara (the late), Proceedings of Annual Conference in 1977 of Pharmaceutical Society of Japan, II, 197 (1977).]

The target compounds of the present invention are useful as intermediates for synthesizing various sesquiterpene derivatives. In particular, they can be readily derived to (+)-pallescensin A isolated from marine sponge called *Disidia pallescens*. [See G. Cimino et al., Tetrahedron Letters, 1975, 1425.]

An example is as shown below.



First, the starting material according to the present invention, 7-oxo-13-amino body (2), is obtained by the following exemplary process.



SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349

Thus obtained 7-oxo-13-amino body (2) is subjected to the following process to obtain the target compounds of the present invention.

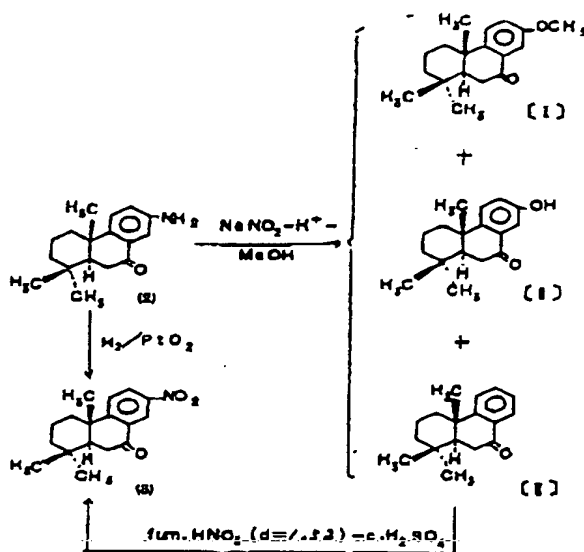
The starting material, 7-oxo-13-amino body (2) is diazotized in methanol.

In other words, under ice-cooling and stirring, compound (2) is dissolved in a large amount of methanol. Sulfuric acid or the like is added for acidification. Sodium nitrite is added thereto and the mixture is brought back to room temperature and then stirred. Next, a small amount of urea is added and the mixture is further stirred. Then, methanol was evaporated so as to be about 1/4. The residue is provided with water and extracted with benzene, ether, chloroform or the like. The oil layer is washed, dehydrated and dried, followed by evaporation of solvent. Thus, oily substances are obtained. These oily substances are separated and purified by silica gel column chromatography, and thus, target compounds, 7-oxo-13-methoxy body [I], 7-oxo-13-hydroxy body [II], and 7-oxo body [III] can be obtained, respectively. The obtained above 7-oxo body [III] is nitrated with fuming nitric acid-concentrated sulfuric acid to obtain 7-oxo-13-nitro body (3). Then, 7-oxo-13-nitro body (3) is reduced by using PtO_2 or the like, and thus, the starting material, 7-oxo-13-amino body (2), can be obtained.

Target compounds are obtained by the above-described processes. The processes are shown in a scheme as follows.

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349



Hereinafter, the present invention will be described with reference to an example.

Example

Under ice-cooling ($0-5^\circ\text{C}$) and stirring, 7.7615 g of compound (2) was dissolved in 800 ml of methanol. 40 ml of concentrated sulfuric acid was added. After the inner temperature became 5°C or lower, 5.203 g (2.5 mol equivalent) of NaNO_2 was added thereto and the mixture is brought back to a room temperature and then stirred for 2 hours. Next, 5 g of urea was added and the mixture was stirred for another 30 minutes. Then, methanol was evaporated on a water bath so as to be about $1/4$. The residue was provided with water and extracted with benzene. The benzene layer was washed with a saturated sodium carbonate solution and saturated saline, and was dehydrated and dried with sodium sulfate, followed by evaporation of a solvent. Thus, 7.04 g of oily substance was obtained. This diazotization was repeated 10 times, to obtain 66.95 g of the oily substance from 75.346 g of compound (2). This oily substance was subjected to a

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349

column chromatography using 600 g of silica gel. From the eluent of petroleum ether:ether=19:1, 15.3 g of pure oily substance (II) (yield: 22%) and 22.6955 g of pure oily substance (I) (yield: 28%) were obtained. From the eluent of petroleum ether:ether=3:1-2:1, 10.5075 g of crystal (III) (yield: 14%) was obtained. Crystal (II) was recrystallized with n-hexane-ethyl acetate to obtain light-yellow prism crystals.

[Physical properties of (I)]

m.p.: 2,4-dinitrophenylhydrazone
216.5~217°C

Anal. Calcd. for 2,4-dinitrophenyl hydrazone

: C: 63.70, H: 6.24, N: 12.38
found : C: 63.51, H: 6.17, N: 12.47
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ / cm^{-1} (7-oxo)
N.M.R. (CDCl_3): δ 0.92 (each s 3H (4-gemCH₃),
6.0MHz 0.99 (each s 3H (10-CH₃),
1.20 s 3H (10-CH₃),
3.81 s 3H (13-OCCH₃),
7.02 dd 1H J=2.4, 8.4Hz (13-H),
7.28 d 1H J=8.4Hz (11-H),
7.47 d 1H J=2.4Hz (14-H)

[Physical properties of (II)]

m.p.: 199.5~200°C
Anal. Calcd. for C₁₇H₂₂O₂
: C: 79.03 H: 8.55
found : C: 79.13 H: 8.55

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349

I.R. : $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3600 cm^{-1} (14-OH), 1675 cm^{-1} (7-OXO)
 N.M.R. (CDCl_3): δ 0.93 } each = 3H (4- gemCH_3)
 1.00 }
 1.21 s 3H (10- CH_3)
 7.09 dd 1H $J=2.4$
 9.0Hz (13-H)
 7.27 d 1H $J=9.0$ Hz
 (11-H)
 7.35 br.s. 1H (13-OH)
 7.65 d 1H $J=2.4$ Hz
 (14-H)

[Physical properties of (III)]

GC-MS

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O} = 242$ found : $M^+ = 242$ I.R. : $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1681 cm^{-1} (7-OXO)

N.M.R. (CDCl_3): δ 0.93 } each = 3H (4- gemCH_3)
 1.02 }
 1.25 s 3H (10- CH_3)
 7.20-7.70 m 3H (11-H, 12-H,
 13-H)
 8.00 d 1H $J=8$ Hz, 1H (14-H)

12. JUL. 2000 0:20 0.17 0010 0000 NO. 0011 P. 104/101

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 55-17349

AMENDMENT (FORMALITY)

Date: September 29, 1978

To: Commissioner of the Patent Office

1. Identification of the Case
Patent Application No. 53-90210
2. Title of the Invention
METHOD FOR PRODUCING DITERPENE DERIVATIVE
3. Party Submitting Amendment
Relationship with the case: Applicant
Name: (679) Rikagaku Kenkyusho
4. Agent
Address: 3-3-1, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo
(Telephone (main number) 211-8741)
Name: (5995) Minoru NAKAMURA, patent attorney
5. Date of Instruction for Filing an Amendment
Voluntary
6. Item to be Amended
Specification
7. Amendment
As per attached
Engrossment of Specification (No Substantial Change)